

51

Int. Cl. 2:

**A 61 K 31/215**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



**DT 26 21 214 A 1**

11

# **Offenlegungsschrift 26 21 214**

21

Aktenzeichen:

P 26 21 214.6-41

22

Anmeldetag:

13. 5. 76

43

Offenlegungstag:

17. 11. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Arzneimittel mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris)

71

Anmelder:

Koronis GmbH, Chemisch-Pharmazeutische Präparate, 5441 Sassen

72

Erfinder:

Nichtnennung beantragt

56

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-PS 8 90 701

**DT 26 21 214 A 1**

Patentanspruch:

2621214

Arzneimittel zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) auf Basis von Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserlösliche flüssige, bei Körpertemperatur schmelzende oder feste Polyäthylenglykole, fettlösliches flüssiges Isopropylmyristinat und fettlösliches bei Körpertemperatur schmelzendes Isopropylpalmitat einzeln oder in Mischung enthalten.

709846/0546

- 2 - 2621214

Arzneimittel mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris)

Zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) sind erfolgreich Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze sowohl bei äusserlicher als auch innerlicher Behandlung eingesetzt worden.

Die Herstellung von Arzneimitteln mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen als Wirkstoffe wirft Probleme auf:

Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze greifen viele in der Pharmazie verwendete Stoffe an, zerstören die meisten für äusserliche Zubereitungen verwendeten Emulgatoren und zerfallen selbst leicht in ungeeigneten Zubereitungen; das heisst, dass mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen hergestellte Arzneimittel leicht verderben können und der Gehalt an Fumarsäuremonoäthylester-Wirkstoffen schnell absinken kann. Die Haltbarkeit der Präparate ist dann nicht gewährleistet.

In Stoffen, die von Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen nicht angegriffen werden und in denen sie sich nicht selbst zersetzen, lösen sie sich aber meist nicht; physiologisch bedenkliche Lösungsmittel bleiben hier ausser Betracht. Pharmazeutische Zubereitungen mit nicht echt gelöstem Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen wiederum sind aber nicht zu empfehlen, weil deren Kristalle unvorhersehbar starke Haut- und Schleimhautreizungen, - besonders zum Beispiel im Magen - Darm - Traktus -, hervorrufen können.

Stoffe, in denen Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze gelöst sind, und die die Wirkstoffe zu schnell an die Haut oder Schleimhaut abgeben, rufen bei entsprechend hohen Konzentrationen zu starke Haut- und Schleimhautreizungen hervor.

Zum Vergleich herangezogene, in Fachzeitschriften veröffentlichte Rezepturen, die Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoffe enthalten, - sich aber wegen der Neuartigkeit der Behandlungsmethode auf keine Arzneimittel-Fertigprodukte beziehen -, wiesen ausnahmslos die Nachteile der oben erwähnten Art auf.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel mit einem Wirkstoffgehalt an Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen, einzeln oder in Mischung,

deren Hilfs- und Zusatzstoffe von Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen nicht oder für praktisch infrage kommende Zeiträume nicht angegriffen werden,

in denen Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze lange stabil bleiben,

in denen Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze in gelöster Form vorliegen,

aus denen Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze steuerbar freigegeben werden können, um eine zu starke Haut- oder Schleimhautreizung zu vermeiden,

die sowohl fett- als auch wasserlösliche Präparate umfassen.

709846/0546

- 2 -

Die Lösung der Aufgabe ist darin zu sehen, dass zur Herstellung der erfindungsgemässen Arzneimittel wasserlösliche Polyäthylenglykole von flüssiger bis fester Konsistenz und fettlösliches, flüssiges Isopropylmyristinat sowie fettlösliches, bei Körpertemperatur schmelzendes Isopropylpalmitat verwendet werden, deren Gesamtheit ein Basis-System darstellt, mit dem sich je nach Anforderung an das Arzneimittel entweder wasserlösliche oder fettlösliche Präparate, mit schneller oder verzögerter Wirkstoff-Freigabe, Präparate mit schneller oder langsamer Resorption, flüssige oder feste erstellen lassen.

Weiter lassen sich nach System erfindungsgemäss in den äusserlichen Präparaten die spezifischen, abstufbaren Effekte dieser Stoffe auf die Haut ausnutzen:

Während sich durch Polyäthylenglykole die Schuppen des Psoriatikers schneller und leichter ablösen, fettet die Stoffgruppe Isopropylmyristinat - Isopropylpalmitat die trockene, rissige Haut des Psoriatikers vorteilhaft.

Wie jahrelange Versuche und Stabilitätstests bewiesen haben, eignen sich die erfindungsgemässen Stoffgruppen als Lösungsmittel für Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze in Arzneimitteln und sind gleichzeitig als Wirkstoffträger in diesen einsetzbar.

Damit gelingt die Herstellung aller gewünschten Arzneimittel mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen in stabiler Form erfindungsgemäss in allen gewünschten pharmakologisch abstufbaren Wirkungen.

Die Erfindung betrifft daher Arzneimittel auf der Basis von Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris), dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserlösliche flüssige, bei Körpertemperatur schmelzende oder feste Polyäthylenglykole, flüssiges Isopropylmyristinat und bei Körpertemperatur schmelzendes Isopropylpalmitat einzeln oder in Mischung enthalten.

Entgegen der allgemeinen Auffassung und einschlägigen Veröffentlichungen lassen sich die erfindungsgemässen Polyäthylenglykol-Mischungen bei Verwendung kleiner Polyäthylenglykolumengen mit den in der Dermatologie bewährten Wollwachsalkoholsalben verarbeiten. Zusätzlich lassen sich die erfindungsgemässen Isopropylmyristinat- oder Isopropylpalmitat-Mischungen einarbeiten. Die so hergestellten Salben bleiben stabil und haben sich klinisch bewährt.

Zur Herstellung einer solchen erfindungsgemässen Wollwachsalkoholsalbe wird wasserlösliches, flüssiges Polyäthylenglykol auf 50 ° C erhitzt und hierin Fumarsäuremonoäthylester oder dessen Mineralsalze gelöst. Ebenso wird eine Lösung von Fumarsäuremonoäthylester oder dessen Mineralsalzen in Isopropylmyristinat oder einer Mischung von Isopropylmyristinat und Isopropylpalmitat hergestellt. Ausserdem wird die Schmelze einer Wollwachsalkoholsalbe hergestellt, in die Paraffinöl eingerührt wird. Diese Schmelze lässt man auf 40 ° C abkühlen und gibt langsam unter ständigem Rühren zunächst die Polyäthylenglykollösung und später die Isopropylmyristinat-Palmitat-Lösung hinzu. Die Salbe wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur ständig weitergerührt.

709846/0546

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben erfindungsgemäss Arzneimittel, in denen einmal die Kombination von Polyäthylenglykol - Isopropylmyristinat - Isopropylpalmitat Lösungen des Fumarsäuremonoäthylesters zur Anwendung kommt, einmal eine Isopropylmyristinat-Lösung des Fumarsäuremonoäthylesters allein und einmal eine Polyäthylenglykol-Lösung eines Mineralsalzes des Fumarsäuremonoäthylesters:

#### Beispiel 1

- a) 4 g Polyäthylenglykol 300 werden auf 50 ° C erwärmt und 1,5 g Fumarsäuremonoäthylester darin klar gelöst.
- b) 2 g Isopropylmyristinat (oder 1 g Isopropylmyristinat + 1 g Isopropylpalmitat) werden auf 50 ° C erwärmt und 0,5 g Fumarsäuremonoäthylester darin gelöst.
- c) In eine Schmelze von 77 g Unguentum Alcoholum Lanae werden 15 g Paraffinum perliquidum eingerührt und die Schmelze auf 40 ° C abgekühlt.

Unter ständigem Rühren wird zunächst die Polyäthylenglykol-Lösung a) in die Schmelze c) und später die Isopropylmyristinat-Lösung b) in die Schmelze c) eingerührt. Die Salbe wird bis zum Erkalten weitergerührt. Man erhält eine Salbe mit 2 Gewichtsprozent Fumarsäuremonoäthylester.

#### Beispiel 2

60 g Isopropylmyristinat werden auf 50 ° C erwärmt und 2 g Fumarsäuremonoäthylester darin gelöst. Unter Rühren werden 38 g Paraffinum perliquidum zugesetzt. Man erhält eine Lotion mit 2 Gewichtsprozent Fumarsäuremonoäthylester.

#### Beispiel 3

95 g Polyäthylenglykol 300 werden auf 50 ° C erwärmt und 5 g Calciumsalz des Fumarsäuremonoäthylesters darin gelöst. Man erhält Tropfen mit 5 Gewichtsprozent Calciumsalz des Fumarsäuremonoäthylesters, die vor dem Einnehmen mit Wasser verdünnt werden müssen.

Das Problem der innerlichen Behandlung mit Fumarsäuremonoäthylester oder dessen Mineralsalzen besteht darin, dass bestimmte Konzentrationen der Wirkstoffe im Magen - Darm - Traktus nicht überschritten werden dürfen, weil sonst Reizungen der Magen - Darmwand mit Übelkeit und Unwohlsein entstehen. Dieses Problem wird dadurch gelöst, dass beim Einnehmen von Tropfen mit Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalzen diese vor dem Einnehmen entsprechend mit Wasser verdünnt werden.

- 5 -

2621214

Die Herstellung von Dragees, Tabletten und Kapseln wird dadurch ermöglicht, dass Polyäthylenglykole entsprechender Kettenlänge oder Polyäthylenglykol-Mischungen von wachsartiger Konsistenz als Trägersubstanz für den Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze verwendet werden und den Kern dieser Darreichungsformen bilden. Sie eignen sich deswegen für diesen Zweck, weil sie sich nur langsam im Magen-Darm-Traktus auflösen und den in ihnen gelösten Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze nur langsam und kontrollierbar wie aus einem Depot freigegeben (Depotform). Alle anderen geprüften Depot- Dragee-, Kapsel- oder Tabletten-Systeme waren wegen der Gefahr einer chemischen Zersetzung durch Fumarsäuremonoäthylester und dessen Mineralsalze nicht geeignet.

709846/0546